

# Avances en neurobiología del autismo

Luz Stella Caycedo

## RESUMEN

El autismo no puede considerarse como una enfermedad sino como un síndrome con múltiples causas genéticas y no genéticas. La proporción de casos de autismo en los que se encuentra una etiología varía entre un 10-30 por ciento. Esta observación sugiere que el autismo está causado por la interacción de múltiples genes y que existe una expresión variable de los diferentes rasgos autistas. Además algunos gemelos monocigotos con concordancia genética para autismo no tienen manifestaciones clínicas lo que sugiere que existen otros factores ambientales que modifican la expresión fenotípica. Los diferentes estudios hechos en familias de niños autistas han mostrado que existen por lo menos diez genes implicados en el autismo. Varios estudios han descrito una posible asociación entre el autismo y duplicaciones del brazo proximal del cromosoma 15.

Se ha encontrado una enfermedad genética específica en 6 por ciento de los casos de autismo. El 42 por ciento de los pacientes con síndrome de Angelman presentan criterios clínicos concordantes con el diagnóstico de autismo. Entre un 4-6 por ciento de los niños autistas tiene síndrome de X frágil. La prevalencia del autismo en ellos está entre 25-33 por ciento, siendo la causa genética más frecuentemente encontrada por lo que se recomienda el estudio molecular para síndrome de X frágil como rutina en los pacientes autistas. Otras entidades relacionadas con el autismo son: tuberoesclerosis, síndrome de Moebius, de Cornelia, de Lange, de Williams, etc.

Existen hipótesis contradictorias en cuanto al papel del glutamato en el autismo. Un grupo de investigadores sugiere que el autismo es un trastorno hipoglutaminérgico, otros sugieren una disminución de la inhibición pero todavía faltan más estudios para establecer el mecanismo exacto de estas alteraciones en el paciente autista. Se ha especulado acerca de algunos factores en la génesis del autismo especialmente la relación con vacunación y factores inmunológicos.

**PALABRAS CLAVE:** autismo, síndrome de Angelman, glutamato (*Acta Neurol Colomb 2006;22:91-96*).

## SUMMARY

Autism cannot be considered like a disease but like a syndrome with multiple genetic and non-genetic causes. The proportion of cases of autism in which an etiology is identified varies between 10-30 percent. This observation suggests that autism is caused by the interaction of multiple genes and there are variable expressions of the different characteristics. In addition, some monozygotic twin with genetic agreement for autism does not have clinical manifestations suggesting other environmental factors that modify the phenotypical expression. Different studies done in families of autistic children have shown that exist at least ten genes implied in the autism. Several studies have described a possible association between the autism and duplications of the proximal arm of chromosome 15.

In 6 per cent cases of autism has been a genetic specific disease. 42 per cent of patients with Engelmann's syndrome present concordant clinical criteria with autism diagnosis. Between a 4-6 per cent of autistics children has fragile X syndrome; prevalence of autism in them is between 25-33 per cent, being more frequently founding genetic causes, then molecular study for fragile X syndrome must be routinely in autistic patients. Other pathologies related to the autism are: tuberosclerosis, Moebius, Cornelia, Lange, Williams's syndromes, etc.

There is some different hypothesis about glutamate role in autism; some investigators proposed deficits of glutamate in autistic children, some others have had an interaction with vaccination and immunologic factors.

**KEY WORDS:** autism, glutamate (*Acta Neurol Colomb 2006;22:91-96*).

---

## GENÉTICA(1-21)

Los estudios genéticos han demostrado un aumento del riesgo de recurrencia de autismo de aproximadamente 3 - 8 por ciento en familias con

un niño autista. La concordancia del diagnóstico de autismo en gemelos monocigotos es mayor del 60 por ciento si se usan estrictos criterios de diagnóstico basados en DSM IV y de 71 por ciento para trastornos del espectro autista; y

---

**Recibido: 13/01/06. Revisado: 18/01/06. Aceptado: 20/04/06.**

Luz Stella Caycedo. Neuropediatra. Hospital Central de la Policía. Bogotá

Correspondencia: luzcay@google.com

---

Revisión

---

del 92 por ciento para desordenes de lenguaje e interacción social del espectro autista. Estos resultados sugieren que además de causar autismo, la predisposición genética de este desorden también puede expresarse en características comportamentales y cognitivas que son menores pero cualitativamente similares a las que se presentan en el autismo. Esta observación sugiere que el autismo esta causado por la interacción de múltiples genes y que existe una expresión variable de los diferentes rasgos autistas. Además algunos gemelos monocigotos con concordancia genética para autismo no tienen manifestaciones clínicas, de esta enfermedad, lo que sugiere que existen otros factores ambientales que modifican la expresión fenotípica del autismo. En conclusión se podría pensar que para que la enfermedad se exprese debe existir una base genética sobre la que actúan factores ambientales específicos.

A pesar de que las bases genéticas del autismo están bien establecidas, el mecanismo exacto de la transmisión genética aun no ha sido bien determinado. Existen diferentes trastornos de origen genético que muestran un fenotipo autista como parte de sus manifestaciones clínicas. La evidencia actual indica que múltiples factores genéticos son causas determinantes de la mayoría de los casos de autismo.

Los diferentes estudios hechos en familias de niños autistas ha mostrado que existen por lo menos 10 genes interactuando en el autismo. Se ha encontrado que el autismo es multigénico y que fenotipos autistas similares pueden ser causados por genes diferentes o por una diferente combinación de genes en diferentes familias. Además el desorden autista también es poligénico, esto es que varios genes deben actuar sinérgicamente en un individuo afectado para producir un fenotipo autista completo.

El análisis total del genoma ha revelado fuertes signos de correlación con alteraciones en los cromosomas 2, 7, 1 y 17 especialmente en 2q y 7q y menos con cromosomas 1, 9, 12, 13, 15, 19, 11, y X.

Varios estudios han descrito una posible asociación entre el autismo y duplicaciones del brazo proximal del cromosoma 15. En esta región también tienen lugar las deleciones responsables de los síndromes de Prader Willi y de Angelman,

este último con una alta asociación con autismo. Se han encontrado anomalías citogenéticas en el *locus* 15q11-q13 en 1 - 4 por ciento de los autistas. Varios estudios de población y casos reportados, han descrito duplicaciones, deleciones e inversiones en este locus. Se ha descrito un fenotipo del cromosoma 15 caracterizado por ataxia, retardo del lenguaje, epilepsia retardo mental y dismorfismo facial. Las duplicaciones se han encontrado en individuos con autismo y algún grado de retardo mental, esta duplicación es de herencia materna. En la región duplicada se han encontrado genes receptores del GABA los cuales intervienen en la transmisión gabaérgica, en el establecimiento de la conectividad neuronal y tienen un papel central en el mantenimiento del tono inhibitorio del cerebro adulto; por otro lado los agonistas de receptores GABA han utilizado en el tratamiento de algunos síntomas del espectro autista.

Un estudio reciente encontró evidencia de susceptibilidad en el brazo largo del cromosoma 7(7q31) en una región previamente asociada con trastorno severo del lenguaje de tipo familiar, pero solamente en un subgrupo de 56 familias del Reino Unido. El gen responsable de este desorden fue identificado como un factor de transcripción (FOXP2). Otro gen localizado en el cromosoma 7 es el del la proteína Reelina (RELN); una glicoproteína involucrada en los procesos de migración neuronal durante el desarrollo. Las alteraciones de esta proteína afectan el desarrollo cortical y cerebeloso, lo cual reviste especial importancia si se tiene en cuenta que las anomalías de las neuronas cerebelosas son el hallazgo mas consistente en el autismo. Otros genes en el 7q31-q33 incluyen el IMMP21 y el RAY1/ST7.

La deleción 2q37.3 se ha encontrado en algunos pacientes con autismo y su fenotipo es muy variable. Este hallazgo lleva a considerar el cromosoma 2 como otro implicado en el autismo.

## **RELACIÓN CON SÍNDROME GENÉTICOS ESPECÍFICOS**

Se ha encontrado una enfermedad genética específica en 6 por ciento de los casos de autismo. La causa genética más frecuente de autismo

es aun debatida, para algunos autores son la tuberoesclerosis y la fragilidad de cromosoma X.

**Síndrome de Angelman (SA):** se ha encontrado que en el 42 por ciento de los pacientes con este síndrome presenta criterios clínicos concordantes con diagnóstico de autismo. El SA es causado por una mutación del gen UBE3A localizado en la 15q11-q13. Las alteraciones cognitivas y comportamentales de los niños con SA comparten numerosas características con el autismo.

**Síndrome de X frágil:** se considera la causa más frecuente de retardo mental monogenético. Entre un 4 a 6 por ciento de los niños autistas tiene síndrome de X frágil. La mayoría de los niños con X frágil presentan algún síntoma dentro del espectro autista. La prevalencia del autismo en el síndrome de x frágil está entre 25-33 por ciento. Se ha encontrado que los niños con ambas condiciones tienen un CI inferior a los que únicamente tienen X frágil o autismo. El Síndrome de X frágil es la causa genética más frecuentemente encontrada en el autismo por lo que se recomienda el estudio molecular para síndrome de X frágil como rutina en pacientes autistas.

**Tuberoesclerosis:** la tuberoesclerosis puede presentarse entre 1 - 4 por ciento de los casos de niños con autismo, pero esto no es consistente en todos los estudios. Contrariamente los rasgos autistas pueden detectarse entre un 25 - 60 por ciento de pacientes con tuberoesclerosis. La asociación de autismo con tuberosclerosis se ha relacionado con el síndrome de West y la presencia de túbér es en los lóbulos temporales que pueden explicar el retardo mental y las alteraciones de comunicación y con alteraciones del metabolismo de la glucosa o el triptofano en el cerebelo y el núcleo caudado que se relacionan con las conductas estereotipadas y de interacción social.

**Síndrome de Down:** la prevalencia de autismo en el síndrome de Down se ha estimado entre 5 - 9 por ciento, no existe consenso en cuanto esta relación, y debe señalarse que la frecuencia con la que se da el autismo en el síndrome de Down no excede la que se puede hallar en retardo mental del mismo nivel que el síndrome de Down, siendo incluso inferior en algunos casos.

**Síndrome de Prader Willi (SPW):** este síndrome se origina por una falta de expresión del 15q11-q13 de origen paterno. Es claro que la mayor parte de los pacientes con SPW no son autistas pero los casos de autismo y Prader Willi coinciden todos en una disomía uniparental materna, lo que sugiere que el autismo podría estar vinculado como una sobre expresión del gen materno en esta región. El interés del SPW con relación al autismo no es por su asociación con él, sino más bien porque permite aclarar algunos de los mecanismos genéticos implicados en el autismo.

Otras entidades relacionadas con el autismo se pueden apreciar en la tabla 1.

## NEUROPATOLOGÍA (22-31)

Algunas regiones del cerebro se han implicado en la génesis del autismo, pero las bases neurobiológicas aun son parcialmente desconocidas.

Los estudios neuroanatómicos basados en autopsias o más recientemente en estudios de resonancia funcional y estructural han revelado que las alteraciones son de tres tipos principales: las localizadas en tallo y cerebelo, las del sistema límbico y las de la corteza.

**Tallo cerebral y cerebelo:** las investigaciones en el cerebelo han demostrado una disminución del número de las células de Purkinge especialmente en el neocerebelo posterolateral y en corteza adyacente del arquicerebelo. Un estudio con RMN reporto una disminución significativa del tamaño del vermis cerebeloso en los lóbulos VIII y X, recientes estudios han demostrado un aumento del cerca del 40 por ciento del

**TABLA 1.** SÍNDROMES CLÍNICOS QUE PUEDEN EXPRESAR AUTISMO.

• Síndrome de Moebius
• Síndrome de Cornelia de Lange
• Síndrome de Williams
• Síndrome de Sotos
• Síndrome de Goldenhar
• Síndrome de Joubert
• Síndrome de San Filippo
• Síndrome de Noonan
• Síndrome de Cohen
• Distrofia muscular de Duchenne

---

volumen de la sustancia blanca cerebelosa en niños autistas.

**Hipocampo y amígdala:** se ha encontrado que las células del sistema límbico pueden ser pequeñas en tamaño pero estar aumentadas en número por unidad de volumen (densidad celular), con disminución de las ramificaciones dendríticas en el hipocampo. Recientes reportes muestran aumento del volumen de la amígdala en niños autistas que no puede explicarse por un simple aumento del volumen cortical.

**Crecimiento cerebral en autismo:** Kanner en su primera descripción del autismo, encontró que cinco de 11 niños tenían aumento del perímetro cefálico. El tamaño del cráneo en autistas es similar a de los niños sanos al nacimiento, pero entre los 2 - 4 años, 90 por ciento de los niños autistas tienen un volumen cerebral que es mayor que el promedio para la edad y 37 por ciento tienen macrocefalia. El mayor volumen cerebral en autistas sigue un patrón de gradiente anteroposteriores, los lóbulos frontales muestran mayor volumen y los lóbulos occipitales tienen un menor incremento en su volumen.

Los estudios de neuroimágenes sugieren un patrón de desarrollo cerebral anormal en pacientes autistas con un crecimiento acelerado en el primer año de vida seguido por desaceleración en algunas regiones de cerebro. Estos hallazgos sugieren que el período de desarrollo patológico está restringido al primer año de vida, antes de la edad típica en la que se hace el diagnóstico clínico.

Todos los estudios permiten afirmar que el cerebro del individuo autista es más grande, y este aumento del volumen ocurre tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca y además ocurre solo en algunas regiones y estructuras cerebrales, con disminución del crecimiento de otras.

**Anormalidades en la organización minicolumnar:** estudios recientes sugieren que la organización minicolumnar del cerebro es anormal en individuos autistas, se han encontrado un gran número de minicolumnas más pequeñas y menos compactas de lo esperado, especialmente en los lóbulos frontales y temporales. Los estudios de Bayle y cols, han demostrado varias anomalías que sugieren migración anormal de

las neuronas piramidales y estos hallazgos pueden explicar parcialmente la alteración observada en las minicolumnas. Esto puede resultar en alteraciones de las conexiones talamocorticales, desinhibición cortical y disfunción del sistema que modula el alertamiento.

**Neuroimágenes:** los hallazgos neurorradiológicos son variados como es de esperarse en un cuadro con la heterogeneidad del autismo. Se ha detectado tanto aumento del tamaño cerebral como de los ventrículos, fundamentalmente occipital, temporal pero no frontal. Los hallazgos en el cerebelo son contradictorios; se ha descrito disminución selectiva en determinadas áreas del cerebelo, aumento del volumen cerebeloso, variaciones en el tamaño de ciertos lóbulos, el vermis, y se han descrito dos grupos uno con hipoplasia y otro con hiperplasia de los lóbulos VI y VII del vermis.

En los estudios funcionales como en PET se ha detectado aumento de la captación de FDG en determinadas áreas como los lóbulos parietal, occipital, temporal, tálamo y cerebelo. Aunque estos pacientes tenían epilepsia como comorbilidad, lo que probablemente afecte estos resultados. Con SPECT se ha encontrado hipoperfusión frontal en autistas de poca edad, lo que sugiere retardo en la maduración post natal de los lóbulos frontales lo cual es consistente con las teorías que sugieren un desarrollo incompleto de la red neuronal para el procesamiento de información.

Se han reportado otras alteraciones como agenesia del cuerpo caloso, quistes porencefálicos, lesiones vasculares y trastornos de migración, peso sin que se logre establecer una relación de causa efecto clara entre estos hallazgos y los síntomas autistas.

En resumen los hallazgos neurorradiológicos son variables e inespecíficos.

**Neurobioquímica (32, 33):** los hallazgos más importantes con relación al espectro autista en lo bioquímico están básicamente en los sistemas serotoninérgicos y GABAérgicos, aunque existe alguna evidencia de cambios en las catecolaminas, péptidos y sistema colinérgico.

**Serotonina:** la elevación de los niveles de serotonina en las plaquetas en el hallazgo más consistente en pacientes autistas; además de la

---

demostración de la eficacia de los inhibidores selectivo de la recaptación de serotonina sobre algunos de los comportamientos autistas, lo cual permite suponer que el desarrollo del sistema serotoninérgico puede estar alterado en el autismo. Un estudio con imágenes de PET demostró una síntesis asimétrica de la 5HT en la vía dento-tálamo-cortical en niños autistas.

Normalmente la síntesis de 5 hidroxitriptamina es alta en los niños pequeños y va disminuyendo en forma gradual en la adultez. Esta dinámica esta alterada en el autismo y se observa que los niveles iniciales son más bajos de lo normal y gradualmente aumentan entre los dos y los 11 años, resultando en niveles 1.5 veces más altos que en los adultos. La alteración del desarrollo del sistema serotoninérgico puede ocurrir por varios mecanismos incluyendo la mutación genética o la alteración de las la expresión de genes involucrados en este sistema.

**Glutamato:** existen hipótesis contradictorias en cuanto al papel del glutamato en el autismo. Un grupo de investigadores sugiere que el autismo en una desorden hipoglutaminérgico, mientras que otros sugieren una disminución de nivel de inhibición. Aun es difícil conciliar estas dos teorías y se requiere más investigación para aclarar este punto, la hipótesis de la disminución de la inhibición GABAérgica es una posibilidad atractiva para explicar la hiperexcitabilidad cortical asociada frecuentemente al autismo. Además estas dos hipótesis no necesariamente son incompatibles. Pues regiones corticales específicas pueden caracterizarse por aumentos de la relación excitación / inhibición, mientras que en otras regiones puede ocurrir lo contrario.

**Gaba:** se ha intentado explicar la patofisiología del autismo como una supresión de la inhibición GABAérgica. Como se explico previamente la mutación a nivel del cromosoma 15q11-q13, puede ser la causa de esta alteración aunque también se ha encontrado una expresión reducida de GAD65 y GAD67, dos isoformas de la enzima glutamatodecarboxilasa. Pero todavía faltan más estudios para establecer el mecanismo exacto de estas alteraciones en el paciente autista.

**Factores adquiridos y autismo (33-40):** se ha especulado acerca de algunos factores en la génesis el autismo especialmente la relación con vacunación y factores inmunológicos.

**Autismo y vacunación:** en 1998 Wakefield y colaboradores, publicaron un artículo donde encontraron una relaciona entre enfermedad gastrointestinal y síntomas regresivos del desarrollo, en un grupo de niños previamente normales, con una asociación temporal con la aplicación de la vacuna MMR, lo que provoco una gran polémica en cuanto la seguridad de la vacunación y su relación con el autismo. Estudios más recientes ecos en grupos grandes de población, han mostrado que no existe una evidencia de una relación entre la MMR y el autismo. Se propuso además que las alteraciones neurológicas podrían estar relacionadas con el timerosal un preservante de las vacunas que contiene mercurio, pero hasta el momento no hay evidencia que indique que niños expuestos al contenido mercurial de las vacunas o por otra vía, tengan más autismo que niños menos expuestos o que no han tenido contacto con este compuesto.

**Factores de riesgo inmunológicos y autoinmunes:** se ha sugerido causas autoinmunes de autismo especialmente en niños que tiene regresión a los 18 meses o más de edad. Las alteraciones inmunológicas han sido postuladas badasas en la observación clínica de aumento de la incidencia enfermedades virales, otitis media crónica, reacciones dérmicas y parasitismo crónico en la población autista. Se ha encontrado también una aumento de la incidencia de desordenes autoinmunes en familias con autismo, y aumento en anticuerpos de tejido cerebral pero de tipo inespecífico. La defunción auto inmune esta presente pero no necesariamente es la causa del autismo. No hay evidencia acerca de la relación de agentes infecciosos específicos y autismo, La disfunción inmunológica de tipo humoral o celular podría actuar como un cofactor en la etiología y curso clínico del autismo, pero aun no se tiene la suficiente evidencia para confirmar esta posibilidad.

## REFERENCIAS

1. Polleux F, Lauder J. Toward a Developmental Neurobiology of Autism MRDD Research Reviews 2004 10: 303-317.
2. Muble R, Trentacoste BA, Rapin I. The Genetics of Autims. *Pediatrics* 2004; 113: 472-486.
3. Piven J. The Biological Basis if Autism Current Opinion in Neurobiology 1997;7:708-712.

4. **Gadia C, Tuchman R, Rotta N.** Autism and pervasive Developmental Disorders. *J Pediatr* 80(2 suppl):583-594.
5. **Cohen D, Nadege P, Tordjman S, Baumann C, et al.** Specific Genetic Disorders and Autism: Clinical contribution towards their identification. *Journal of autism and Developmental Disorders*. 2005; 3: 103-116
6. **Stokstad E.** Development. New hints into the biological basis of autism. *Science* 2001;294:34-37.
7. **Juul-Dam N, Townsend J, Courchesne E.** Prenatal, perinatal and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics* 2001;107(4).
8. **Korvatska E, Van de Water J, Anders TF, et al.** Genetic and immunologic considerations in autism. *Neurobiol Dis* 2002;9:107-125.
9. **Asano E, Chugani DC, Muzik O, et al.** Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. *Neurology* 2001;57:1269-1277.
10. **Fisch GS, Cohen IL, Wolf EG, et al.** Autism and the fragile X syndrome. *Am J Psychiatry* 1986;143:71-73.
11. **Sutcliffe JS, Nurmi EL, Lombroso PJ.** Genetics of childhood disorders: XLVII. Autism, part 6: duplication and inherited susceptibility of chromosome 15q11-q13 genes in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:253-256.
12. **Gillberg C.** Chromosomal disorders and autism. *J Autism Dev Disord* 1998;28:415-425
13. **Risch N, Spiker D, Lotspeich L, et al.** A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 1999;65:493-507.
14. Collaborative Linkage Study of Autism. An autosomal genomic screen for autism. *Am J Med Genet* 1999;88:600-15.
15. **Baker P, Piven J, Schwartz S, Patil S.** Brief report: duplication of chromosome 15q11-13 in two individuals with autistic disorder. *Autism Dev Disord* 1994;24:529-35.
16. **Steffenburg S, Gillberg CL, Steffenburg U, Kyllerman M.** Autism in Angelman Syndrome: a population based study. *Pediatr Neurol* 1996;14:131-6.
17. **Redcay E, Courchesne E.** When is the brain enlarged in autism? A Meta-analysis of All brain size reports. 2005 *Biol Psychiatry* 2005;58: 1-9.
18. **Mink JW, McKinstry RC.** Volumetric MRI in autism: Can high-tech craniometry provide neurobiological insights? *Neuro* 2002;59:158-159.
19. **Courchesne E, Pierce K.** A Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *Int J Devl Neuroscience* 2005; 23: 153-170.
20. **Cook EH Jr, Courchesne R, Lord C, et al.** Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry* 1997;2:247-250.
21. **Artigas-Pallares J, Gabau-Vila E, Guitart-Fellubadaló M.** El Autismo sindrómico: II. Síndromes de base genética asociados a autismo. *Rev Neurol* 2005;40(supl1): S151-S162.
22. **Bayley A, Luthert P, Dean A, Harding B, et al.** A clinicopathological study of autism *Brain* 1998; 121: 889- 905.
23. **Tomás-Vila M.** Rendimiento del estudio diagnóstico del autismo. La aportación de la neuroimagen, las pruebas metabólicas y los estudios genéticos. *Rev Neurol* 2004; 38(supl1) S15-S20.
24. **Casanova MF, Buxhoevendend DP, Switala AE, Roy E.** Minicolumnar pathology in autism. *Neurol* 2002; 58: 428-432.
25. **Bauman ML, Kemper TL.** Developmental cerebellar abnormalities: a consistent finding in early infantile autism. *Neurology* 1986;36 (suppl 1):190.
26. **Bauman ML, Kemper TL.** Limbic involvement in a second case of early infantile autism. *Neurology* 1987;37(suppl 1):147.
27. **Courchesne E, Karns CM, Davis HR, et al.** Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurol* 2001;57:245-254.
28. **Courchesne E, Yeung-Courchesne BA, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL.** Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 1988;318:1349-54.
29. **Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Murakawa K, Kuroda Y.** Brainstem and cerebellar vermis involvement in autistic children. *J Child Neurol* 1993;8:149-53.
30. **Fombonne E, Rogé B, Claverie C, Courty S, Frémolle J.** Microcephaly and Macrocephaly in Autism 1999; 2: 113-119.
31. **Bauman ML, Kemper TL.** The Neuropathology of the autism spectrum disorders: What have we learned. *Novartis Found Symp* 2003; 251: 112-22.
32. **Acosta MT, Pear PL.** The Neurobiology of autism: new pieces of the puzzle. *Current Neurol Neurosc Reports* 2003; 13: 149-56.
33. **Mulas F, Hernandez-Muela S, Etchepareborda MC, Abad-Mas L.** Bases Clínicas Neuropediátricas y patogénicas del trastorno de espectro autista. *Rev Neurol* 2004;38(supl1) 9-14.
34. **Michael G. Chez, Kathleen Chin, Paul C. Hung.** Immunizations, immunology and Autism. *Semin Pediatr Neurol* 2004 11:214-217.
35. **Nelson KB, Bauman ML.** Thimerosal and Autism. *Pediatrics* 1998;111:674-679.
36. **Miller E.** Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Development of autism. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14: 199-206.
37. **Taylor B, Miller E, Farrington C, Petropoulos MC, et al.** Autism and measles, mumps and rubella vaccine: no epidemiological evidence from a causal association. *The Journal of Pediatrics* 2000; 136: 125-126.
38. **Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al.** Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351:637-641.
39. **Yoshihiro Toda, Kenji Moria, Toshiaki Hashimoto, Masahito Miyazaki, Satoshi Nozaki, Yasuyoshi Watanabe, Yasuhiro Kuroda, Shoji Kagamia.** Administration of secretin for autism alters dopamine metabolism in the central nervous system.
40. **Taylor B, Miller E, Lingam R, et al.** Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002;324:393-396.